розом. Клиническая симптоматика появляется у 96,3% пациентов в первые три года жизни и характеризуется повторными эпизодами пневмонии и бронхообструктивным синдромом.

Особенностями эндоскопической картины при синдроме Вильямса—Кемпбелла являются распространенный гнойный или катарально-гнойный эндобронхит, характеризующийся хроническим течением, а также наличием значительного числа аномалий трахеобронхиального дерева. Сочетание анамнестических данных, клинической картины и типичных изменений на бронхограммах и спирограммах облегчает диагностику синдрома Вильямса—Кемпбелла, прогноз которого является серьезным.

2. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: Дис. ... д-ра мед. наук.— М., 1993.
3. Врожденные и наследственные заболевания легких у детей / Под ред. Ю.Е.Вельтищева, С.Ю.Каганова, В.Талы.— М., 1986.
4. Мирианова Л.Н. Патоморфологические исследования врожденных пороков легких у плодов и новорожденных // Пороки развития и генетически обусловленные формы хронических неспецифических заболеваний легких.— Л., 1976.— С.58—59.
5. Токарев Н.В. Распространенные пороки развития бронхов у детей: Дис. ... канд. мед. наук.— М., 1984.
6. Petranil G. Über die Bedeutung des Williams-Campbell-Syndroms in der Differentialdiagnose der chronischen Bronchopneumopathien in Kindersalter // Prax. Pneumol.— 1966.— Bd 20.— S.721—729.
7. Williams H.E., Campbell P. Generalized bronchiectasis associated with deficiency of cartilage in the bronchial tree // Arch. Dis. Child.— 1960.— Vol.35.— P.182—191.

ЛИТЕРАТУРА

1. Болезни органов дыхания у детей / Под ред. С.В.Рачинского, В.К.Таточенко.— М., 1987.

Поступила 09.03.95.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1995

УДК 616.248—07:616—008.92—074

В.А.Жмуров, С.В.Лапик, Т.В.Попова

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО МЕТАБОЛИЗМА И АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЫ В АЛЬВЕОЛЯРНЫХ МАКРОФАГАХ У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Тюменский медицинский институт

LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT DEFENCE SYSTEM IN ALVEOLAR MACROPHAGES IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

V.A. Zhmurov, S.V. Lapik, T.V. Popova

S u m m a r y

Lipid peroxidation processes and antioxidant enzyme/nonenzyme system activity in alveolar macrophages in patients with preasthma and bronchial asthma were studied in comparison with disease phase. Hyperactivity of lipid peroxidation, lipid antioxidant ability suppression and expression of peroxide generation processes were found in the patients. During bronchial asthma remission, the content of lipid peroxidation products decreased, although not to normal values. A tendency to antioxidant macrophagal activity increase in comparison with asthma exacerbation patients was noted.

Р е з ю м е

В данном исследовании изучался процесс перекисного окисления липидов и активности системы антиоксидантной защиты альвеолярных макрофагов у больных с преаастмой и с бронхиальной астмой в стадии обострения. По анализу альвеолярных макрофагов у данных больных были получены следующие данные: гиперактивность перекисного окисления липидов, супрессия антиоксидантной способности липидов и проявление процессов генерации перекисей. Во время ремиссии бронхиальной астмы содержание продуктов перекисного окисления липидов снижалось, однако не до нормальных величин. Наблюдалась тенденция к увеличению антиоксидантной активности альвеолярных макрофагов по сравнению с фазой обострения.

В последние годы наблюдается неуклонный рост заболеваемости бронхиальной астмой (БА). Ее распространенность составляет от 5 до 10% популяций [14]. Одновременно изменяется и клиническая картина, несмотря на определенные успехи в лечении этого заболевания, растет количество тяжелых форм и смертность от БА [12]. Эти особенности определяют медико-социальное значение БА, обуславливают необходимость дальнейшего изучения ее патогенеза, поиска новых методов диагностики и терапии.

Альвеолярные макрофаги (АМ) имеют большое значение для обеспечения местной защиты воздухоносных путей. В настоящее время они рассматриваются не только как фагоцитирующие клетки, но и как клетки, вырабатывающие биологически активные субстанции и активно участвующие в иммунных процессах [15]. В патогенезе БА важную роль играют процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и нарушения в антиоксидантной защитной системе. Однако литературные данные о патологии системы ПОЛ — антиоксиданты при БА малочисленны и противоречивы. Ряд авторов обнаружил усиление ПОЛ и снижение антиоксидантной активности [1,2], другие [9] выявили ее увеличение. В связи с изложенным выше целью нашей работы было изучение процесса ПОЛ и особенностей функционирования антиоксидантной системы в АМ у больных преаастмой, атопической (АБА) и инфекционно-зависимой (ИЗБА) формами БА.

Всего обследовали 104 человека в возрасте 18—45 лет, из них с преаастмой — 40 человек, с АБА — 24 человека и с ИЗБА — 40 человек. У больных с преаастмой отсутствовали приступы удушья, однако

у них отмечались симптомы аллергической риносинусопатии, аллергического конъюнктивита, ингаляционные провокационные тесты были положительными. Среди обследованных мужчины составляли 52,2%, женщины — 47,8%. Обследование проводили в период обострения заболевания и по достижении периода ремиссии. Контрольную группу составили 25 некурящих лиц — 16 мужчин и 9 женщин в возрасте 18—40 лет с неизменной слизистой оболочкой бронхов и нормальной вентиляционной способностью легких. АМ выделяли из бронхоальвеолярной лаважной жидкости путем селективного центрифугирования на градиенте плотности [3,6].

В АМ определяли: активность супероксиддисмутазы (СОД) методом, основанным на торможении продукции формазана из нитротетразолия хлористого [13]; глутатионпероксидазы (ГТП) методом окисления восстановленного глутатиона под влиянием фермента в реакционной смеси [17]; глутатионредуктазы (ГР) методом восстановления окислительного глутатиона НАДФ-Н₂ под влиянием фермента в буферном растворе [7]; каталазы (Кат) методом регистрации реакции перекиси водорода с молибдатом [4]; содержание α -токоферола по реакции дипиридила в присутствии ионов железа [8]. Оценивали содержание первичных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгатов (ДК) по регистрации максимума в спектре поглощения при 232 нм [10]; вторичных — малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой [11]; конечных — шиффовых оснований (ШО) по интенсивности флюоресценции при длине волны возбуждения 360 нм, испускания — 440 нм [5], а также уровень

Т а б л и ц а

Динамика показателей ПОЛ, содержания Н₂О₂ и антиоксидантной системы в АМ у больных преаастмой и БА ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Преаастма	АБА	ИЗБА
Н ₂ О ₂ , нмоль/мг лип.	15,63±0,76	18,35±0,68	16,22±0,55	22,69±1,24
		17,08±0,60	11,74±0,39	19,43±0,88
ДК, нмоль/мг лип.	4,11±0,32	4,53±0,33	8,72±0,60	7,78±0,54
		3,21±0,33	5,49±0,43	6,70±0,48
МДА, нмоль/мг лип.	12,58±0,60	20,48±1,68	26,48±1,14	22,88±0,97
		13,64±1,21	21,07±1,41	17,74±0,87
ШО, усл. ед./мг лип.	13,75±0,92	14,30±0,64	17,76±1,00	18,73±0,89
		11,51±0,59	12,56±0,84	16,06±0,68
Кат, ед. акт./мг белка	0,36±0,02	0,40±0,26	0,32±0,02	0,25±0,01
		0,36±0,02	0,35±0,02	0,32±0,02
СОД, ед. акт./мг белка	0,49±0,01	0,51±0,01	0,31±0,02	0,42±0,01
		0,48±0,01	0,54±0,01	0,44±0,01
ГТР, ед. акт./мг белка	0,30±0,02	0,32±0,02	0,18±0,01	0,16±0,01
		0,26±0,01	0,30±0,02	0,20±0,01
ГТП, ед. акт./мг белка	0,24±0,02	0,25±0,02	0,17±0,02	0,12±0,01
		0,22±0,02	0,24±0,02	0,21±0,01
α -токоферол, нмоль/10 ⁵ кл.	10,11±0,25	6,03±0,59	3,00±0,25	2,35±0,17
		8,72±0,61	4,78±0,28	3,61±0,29

П р и м е ч а н и е. В числителе — показатели, полученные в фазу обострения, в знаменателе — в фазу ремиссии.

перекиси водорода (H_2O_2) по регистрации окрашенного йодкрахмального комплекса в присутствии молибдата аммония [16]. Общие липиды в АМ определяли с помощью набора *Lachema* (Чехословакия), белок — по спектру поглощения при 280 нм и 260 нм. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Фишера—Стьюдента.

Как показали проведенные исследования, у больных предастмой (таблица) в период обострения аллергической риносинусопатии в АМ отмечалась тенденция к повышению H_2O_2 , ДК, ШО и только уровень МДА достоверно увеличивался по сравнению с нормативным показателем ($p < 0,001$). К периоду ремиссии заболевания в АМ происходила нормализация содержания H_2O_2 , ДК, МДА и некоторое торможение реакции шиффообразования.

У больных АБА в период обострения заболевания в АМ отмечалось повышение содержания первичных, промежуточных и конечных продуктов ПОЛ: ДК ($p < 0,001$), ШО ($p < 0,01$) и особенно МДА ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. К периоду ремиссии их уровни достоверно снижались, но содержание ДК ($p < 0,05$) и МДА ($p < 0,001$) превышало значения соответствующих показателей у группы здоровых лиц. При этом обращала на себя внимание динамика содержания H_2O_2 в АМ — уменьшение ее концентрации от периода обострения заболевания к периоду ремиссии по сравнению с контролем, что, возможно, связано с дефектами систем генерации H_2O_2 у больных АБА.

У больных ИЗБА в период обострения наблюдалась активация процессов ПОЛ в АМ: значительно возрастало содержание ДК ($p < 0,001$), МДА ($p < 0,001$) и флуоресцирующих продуктов — ШО ($p < 0,001$) по сравнению с контролем на фоне накопления H_2O_2 ($p < 0,05$). В период ремиссии уровни ШО и МДА снижались, но достоверно превышали контроль, а содержание ДК почти не изменялось по сравнению с периодом обострения. Уровень H_2O_2 в АМ несколько снижался в период ремиссии, однако данные статистически не достоверны.

Проведенный корреляционный анализ между показателями ПОЛ и степенью обструкции по данным спирографии свидетельствовал о существенном влиянии процессов перекисного окисления липидов в АМ на выраженность бронхообструктивного синдрома: корреляционная связь МДА — степень обструкции при АБА: $r = 0,863$, $p < 0,01$; при ИЗБА: $r = 0,439$, $p < 0,05$.

При сравнении показателей ПОЛ и содержания H_2O_2 в АМ у больных БА оказалось, что выраженная интенсивность процессов перекисидации липидов характерна для обоих клинико-патогенетических вариантов БА, причем указанные изменения характеризовались у этих больных, особенно при ИЗБА, стойкостью и длительностью.

Анализируя динамику показателей ПОЛ в АМ у больных АБА, следует обратить внимание на тот факт, что купирование обострения АБА происходило значительно быстрее, чем ИЗБА, с чем связана и меньшая продолжительность пребывания больных АБА в стационаре. При обследовании ряда больных этой группы

в амбулаторных условиях через 2—3 месяца после выписки из клиники наблюдалась почти полная нормализация содержания продуктов ПОЛ при сохранении низкой концентрации H_2O_2 в АМ. Этот факт позволяет нам говорить о более доброкачественном течении АБА в условиях Западно-Сибирского региона по сравнению с ИЗБА.

Проведенные исследования активности основных ферментов антиоксидантной защиты и содержания α -токоферола выявили, что в АМ больных предастмой в период обострения несколько повышалась активность ферментативного звена антиоксидантной системы. Содержание антиоксидантных ферментов в АМ в период ремиссии заболевания статистически не отличалось от показателей у здоровых лиц. Уровень α -токоферола достоверно снижался по сравнению с контролем ($p < 0,001$), а после курса лечения почти достигал нормальных цифр.

У больных АБА в период обострения заболевания отмечалась депрессия СОД ($p < 0,001$), ГТР ($p < 0,001$), ГТП ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Снижение активности Кат было статистически не достоверно. В период ремиссии у этой группы больных наблюдалась нормализация уровней Кат, ГТР, ГТП и увеличение активности СОД. Кроме этого, у больных АБА снижалось содержание основного неферментативного антиоксиданта α -токоферола, которое не нормализовалось в период ремиссии.

У больных ИЗБА в период обострения регистрировалось значительное снижение активности всех антиоксидантных ферментов и уменьшение почти в четыре раза содержания α -токоферола в АМ по сравнению с нормативными показателями (все различия статистически достоверны). К периоду ремиссии все антиокислители повышали свою активность, но оставались ниже контрольных цифр, особенно СОД ($p < 0,05$), ГТР ($p < 0,001$) и α -токоферол ($p < 0,001$).

При проведении корреляционного анализа нами получены отрицательные связи между содержанием α -токоферола и степенью обструкции при АБА и между активностью СОД в АМ и степенью обструкции при ИЗБА ($r = -0,700$; $p < 0,001$), что свидетельствовало о значительном вкладе антиоксидантных защитных механизмов АМ в предотвращение развития синдрома бронхиальной обструкции.

Сопоставляя показатели, характеризующие функционирование антиоксидантной защитной системы в АМ у больных БА, можно отметить, что наиболее низкая активность всех антиокислителей в периоде обострения заболевания наблюдалась у больных ИЗБА и АБА; однако у больных ИЗБА депрессия антиоксидантов, в отличие от предастмы и АБА, была продолжительной и стойкой, на что указывало отсутствие существенной динамики этих показателей в периоде ремиссии заболевания.

Итак, у больных АБА и ИЗБА в АМ наблюдался значительный и стойкий дисбаланс в системе ПОЛ — антиоксиданты: интенсификация ПОЛ не сопровождалась достаточной активацией эндогенных антиоксидантов ферментативного и неферментативного действия, что

приводило к повреждению мембранных структур и патогенетическим нарушениям в функционировании системы дыхания. При обострении предастмы антиоксидантная система в целом обеспечивала защиту АМ от свободнорадикального стресса, возвращаясь к исходному уровню в период ремиссии.

Таким образом, для предастмы и БА характерны интенсификация процессов ПОЛ в АМ, сопровождающаяся адекватной, как у больных предастмой, либо неадекватной, как у больных АБА и ИЗБА, реакцией антиоксидантной защитной системы на свободнорадикальный стресс. По-видимому, на эти процессы оказывают влияние хроническая гипоксия и гипоксемия, которые развиваются у больных по мере нарастания бронхиальной обструкции, аллергическое и инфекционное воспаление в бронхах и окружающей ткани.

В ы в о д ы

У больных предастмой наблюдаются лабильные изменения в системе ПОЛ — антиоксидантная защита с практически полным восстановлением процессов окислительного метаболизма к наступлению периода ремиссии заболевания, что свидетельствует о возможности при адекватных лечебных и профилактических мероприятиях предотвращения трансформации этого заболевания в БА.

При атопической форме БА в период обострения заболевания накапливаются продукты ПОЛ на фоне умеренной депрессии антиоксидантной защитной системы и относительно низкого уровня перекиси водорода. К периоду ремиссии происходит частичное восстановление ферментативного звена антиоксидантной системы.

Инфекционно-зависимая форма БА характеризуется более выраженным дисбалансом в системе перекисное окисление липидов — антиоксиданты в периоде обострения заболевания и сохранением указанных изменений в периоде ремиссии. Данные изменения обусловлены вовлечением АМ в процессы инфекционного воспаления в бронхолегочной ткани и отражают истощение защитно-приспособительных механизмов у больных ИЗБА.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. *Аматуни В.Г., Сафарян М.Д.* О некоторых метаболических аспектах дифференциального диагноза хронического астмати-

- ческого бронхита и бронхиальной астмы // Тер. арх.— 1986.— № 12.— С.12—14.
2. *Даниляк И.Г., Коган А.Х., Болевич С.* Генерация активных форм кислорода лейкоцитами крови, перекисное окисление липидов и антиперекисная защита у больных бронхиальной астмой // Там же.— 1992.— № 3.— С.54—57.
3. *Каминская Г.О., Омаров Т.О., Блонская Г.Ю. и др.* Оценка функциональной активности альвеолярных макрофагов по результатам исследования клеток крови // Лаб. дело.— 1991.— № 2.— С.30—34.
4. *Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г. и др.* Методы определения активности каталазы // Там же.— 1988.— № 1.— С.16—18.
5. *Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко В.В. и др.* Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе // Бюл. exper. биол.— 1979.— № 10.— С.404—406.
6. *Протооров В.М., Солодовникова Е.О.* Изучение ферментов макрофагов альвеолярного леважа при различных формах хронического бронхита // Лаб. дело.— 1987.— № 9.— С.663—665.
7. *Путилина Ф.Е.* Определение активности глутатионредуктазы // Методы биохимических исследований.— Л., 1982.— С.181—183.
8. *Рудакова-Шилина Н.К., Матюхова Н.П.* Оценка антиоксидантной системы организма // Лаб. дело.— 1982.— № 3.— С.19—22.
9. *Сафронова О.Н., Компанец В.Н.* О функциональных нарушениях лимфоцитов при бронхиальной астме у детей // Педиатрия.— 1988.— № 7.— С.110—111.
10. *Стальная И.Д.* Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот // Современные методы в биохимии.— М., 1977.— С.63—64.
11. *Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г.* Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // Там же.— С.66—68.
12. *Федосеев Г.Б., Емельянов А.В.* Бронхиальная астма: трудные и нерешенные проблемы // Тер. арх.— 1991.— № 3.— С.74—78.
13. *Чумаков В.С., Осинская Л.Ф.* Количественный метод определения активности цинк-, медь-зависимой супероксиддисмутазы в биологическом материале // Вопр. мед. химии.— 1977.— № 5.— С.712—716.
14. *Barness P.* New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma // J. Allergy. Clin. Immunol.— 1989.— Vol.83, № 6.— P.1013—1026.
15. *Du Bois R.* The alveolar macrophage // Thorax.— 1985.— Vol.40.— P.321—327.
16. *Graf E., Gona T.* Method for determination of hydrogen peroxide with its application illustrated by glucose assay // J. Clin. Chem.— 1980.— Vol.26, № 5.— P.658—660.
17. *Paglia O., Valentine W.* Studies on the quantitative characterisation of erythrocyte glutathione // J. Lab. Clin. Med.— 1967.— Vol.70, № 1.— P.158—169.

Поступила 10.03.94.